

DERWENT-ACC-NO: 1983-30603K

DERWENT-WEEK: 198313

COPYRIGHT 2005 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Adsorbent for low density lipoprotein -
comprises porous material contg. surface sulphonic acid gps.

PATENT-ASSIGNEE: KURARAY CO LTD [KURS]

PRIORITY-DATA: 1981JP-0126443 (August 11, 1981) , 1982JP-0043619
(August 7,
1981)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
PAGES MAIN-IPC		
JP 58027559 A	February 18, 1983	N/A
004 N/A		

INT-CL (IPC): A61M001/03

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 58027559A

BASIC-ABSTRACT:

Adsorbent comprises porous material contg. sulphonic acid radicals on the surface and having average pore size of 700-2000 Angstroms. Pref. porous material includes porous glass, silica, alumina, silica-alumina, etc. The introduction of sulphonic acid radical is conducted with the use of silane coupling agent or by coating the surface with polymer having sulphonic acid radicals, etc.

The adsorbent can adsorb low density lipoprotein contg. a large amt. of cholesterol, contained in blood of a patient suffering from hypercholesterolaemia, and thus can be used for curing this disease. This adsorbent is packed in a column made of glass, polyethylene, polypropylene, polycarbonate, polystyrene, etc., and the blood is passed through the

column.

TITLE-TERMS: ADSORB LOW DENSITY LIPOPROTEIN COMPRISE POROUS MATERIAL
CONTAIN

SURFACE SULPHONIC ACID GROUP

DERWENT-CLASS: A96 J01 P34

CPI-CODES: A10-E12; A12-V03B; A12-W11D; J01-D01;

POLYMER-MULTIPUNCH-CODES-AND-KEY-SERIALS:

Key Serials: 0037 0203 0231 0239 0248 0304 1292 2534 2569 2706 3267
2729 2768

Multipunch Codes: 013 04- 041 046 047 05- 050 055 056 075 143 155 157
158 445
477 489 532 533 546 57& 643 645 674 688 726

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1983-029943

Non-CPI Secondary Accession Numbers: N1983-055419

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
⑪ 公開特許公報 (A) 昭58-27559

⑫ Int. Cl.³
A 61 M 1/03

識別記号
106

厅内整理番号
6829-4C
6829-4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)2月18日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 低密度リボ蛋白質吸着剤

⑮ 特願 昭56-126443
⑯ 出願 昭56(1981)8月11日
⑰ 発明者 谷原正夫
倉敷市酒津1625
⑱ 発明者 中島俊秀

倉敷市酒津1660
⑲ 発明者 高倉孝一
岡山市湊1364-9
⑳ 出願人 株式会社クラレ
倉敷市酒津1621番地
㉑ 代理人 弁理士 本多堅

明細書

1. 発明の名称

低密度リボ蛋白質吸着剤

2. 特許請求の範囲

1. 表面にスルホン酸基を有し、かつ平均細孔直徑が 700 \AA ~ 2000 \AA の範囲内にある多孔体であることを特徴とする低密度リボ蛋白質吸着剤。
2. 平均細孔直徑が 900 \AA ~ 1600 \AA の範囲内にある特許請求の範囲第1項記載の低密度リボ蛋白質吸着剤。
3. 多孔体の細孔容積が 0.3 cc/g 以上、 2.0 cc/g 以下である特許請求の範囲第1項、第2項のいずれかに記載の低密度リボ蛋白質吸着剤。
4. 多孔体の粒子直徑が 0.1 mm ~ 5 mm の範囲内にある特許請求の範囲第1項~第3項のいずれかに記載の低密度リボ蛋白質吸着剤。
5. 多孔体が、平均細孔直徑を D とするとき細孔直徑が $0.8D$ ~ $1.2D$ の範囲内にある細孔の容積の割合が全細孔容積の 80% 以上を占める多孔体である特許請求の範囲第1項~第4項のい

ずれかに記載の低密度リボ蛋白質吸着剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、高コレステロール患者血液中のコレステロールを大量に含んだ低密度リボ蛋白質リセプターの欠損により、血中コレステロール濃度が高く、血管壁へのコレステロールの沈着により動脈硬化を引き起こし、さらには心筋梗塞や狭心症により死亡する率の高い疾患である。そこでこれらの患者の血液中のコレステロールを大量に含んだ低密度リボ蛋白質を除去する必要がある。

従来、血漿交換法等が施行されていたが、毎回補充する血漿が高価で品不足であるという問題点がある。

吸着法は、選択的にコレステロール、あるいは低密度リボ蛋白質を除去できれば補液が必要ないという長所があり、ヘパリンを固定化したアガロース (B. Moorjani & Clin. Chim. Acta 77(1977))

21-30.)が使われ、効果があることが報告されているだけである。しかしながら担体であるアガロースが機械的に弱く、又血液凝固因子をも同時に吸着するという問題点があつた。

本発明者らはこれらの事情に鑑み脱脂研究を重ねた結果、表面に特定の官能基を有し、かつ特定の平均細孔直径を持つ多孔体が血漿中の低密度リボ蛋白質（したがつコレステロール）を選択的に減少させることを見出し、本発明を完成させるに至つた。即ち本発明は、表面にスルホン酸基を有し、かつ平均細孔直径が700~2000Åの範囲内にある多孔体であることを特徴とする低密度リボ蛋白質吸着剤である。

本発明の吸着剤の表面にはスルホン酸基(-SO₃H, -SO₃⁻)が存在することが必要である。ここで表面とは外表面と吸着剤の細孔の内部表面をも含んだ全表面を指す。スルホン酸基を有する吸着剤には選択的に低密度リボ蛋白質が吸着するが、カルボキシル基やシラノール基等ではそれ程選択性が高くなき理由は明らかではないが、低密

度リボ蛋白質にスルホン酸基と特異的に結合するサイトが存在していると考えられる。スルホン酸基の濃度は、5~100μmol/gの範囲が好ましい。濃度が5μmol/gより低くなると、効果が充分でなくなる傾向が認められるようになり、また100μmol/gを越えると効果が飽和して濃度をあめてもそれに対応した高い効果が得られなくなる傾向がでてくる。

スルホン酸基の導入方法としてはシランカップリング剤等を用いて化学結合により導入する方法、スルホン酸基を含む重合体で被覆する方法等がある。化学結合法は、例えば多孔体担体の表面に3-アミノプロピルトリエトキシシランを反応させてアミノ基を導入し、さらに酸性浴液中でグルタルアルデヒドを反応させ、次に塩基性浴液中でタウリンを反応させる方法等がある。重合体被覆によるスルホン酸基の導入はスルホン酸基を有する重合体（例えばステレンスルホン酸の重合体又はステレンスルホン酸を共重合成分として含む重合体）で被覆することにより実施できる。被覆方法

としては単量体を、必要ならば重合開始剤とともに溶解した浴液で被覆した後加熱重合等により重合する方法を用いることができる。

スルホン酸基を導入する担体としては多孔性ガラス、多孔性シリカ、多孔性アルミナ、多孔性シリカーアルミナ等を用いることができるが、多孔性ガラスが物理的強度が高く、好ましく使用される。

低密度リボ蛋白質は分子量が数百万の球状蛋白質であるので、吸着剤の平均細孔直径は700Å以上であることが必要であり、900Å以上であることが、さらに好ましい。700Å以下の細孔には低密度リボ蛋白質は吸着され難く、またアーチロブリン等の他の蛋白質も吸着されるので好ましくない。したがつて、スルホン酸基を持つカチオン交換樹脂のように平均細孔直径が非常に小さい(80Å以下)ものは、低密度リボ蛋白質が細孔に入ることができずほとんど吸着されないので不適当である。平均細孔直径が2000Å以上になると物理的強度が低下して微細片を生じ易くなるので好

ましくない。平均細孔直径は1600Å以下であることがさらに好ましい。

蛋白質を選択的に吸着するため吸着剤の細孔径分布が狭いことが好ましく、平均細孔直径をりとするとき、細孔直径が0.8D~1.2Dの範囲内にある細孔の容積の割合が全細孔容積の80%以上を占めることが好ましい。

また、吸着剤の細孔容積は0.3cc/g~2.0cc/gの範囲内にあることが好ましい。0.3cc/g以下では蛋白質の吸着容量が低く、本発明の目的に適さなくなる。2.0cc/g以上では骨格が脆弱化して、微細破片が生じやすくなる。

本発明において使用される吸着剤は血液あるいは血漿等の体液と接触させるため、粒子の直径が0.1mm~5mmの範囲内にあることが好ましく、0.2mm~2mmの範囲にあることがさらに好ましい。粒径が0.1mmより小さくなると吸着体層の圧縮が大きくなり、溶血等の問題が生じる。粒径が5mmより大きいと粒子間の空隙が大きくなり、吸着性能が低下し好ましくない。

また本吸着剤は血液と接触させるため血球成分に対する安全性を高め、また凝血等を防ぐため球状の外形のものが好ましい。

これらの吸着剤はそのまま用いても良いが、血液との親和性を向上させるために表面を親水性重合体で被覆処理して使用することもできる。親水性重合体の被覆方法としては、多孔体を親水性重合体溶液に浸漬した後、溶媒を除去する方法が好ましい。このような方法によれば、親水性重合体は多孔体の細孔内にはほとんど侵入しないので、細孔内表面のスルホン酸基が親水性重合体により被覆されて機能が低下することはほとんどない。また、親水性重合体としては架橋成分を含む重合体が好ましく、被覆処理後、加熱して架橋させることがさらに好ましい。親水性重合体の例としては、アクリル酸エステル系重合体、メタクリル酸エステル系重合体、アクリルアミド系重合体、ポリビニルアルコール系重合体、ポリビニルピロリドン硝酸セルロース及びゼラチン等をあげることができる。

離した血漿だけを接触させても良い。

以下実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はかかる実施例に限定されるものではない。

実施例1～4、比較例1～3

平均細孔直徑が 720 \AA の多孔性ガラス($D=720\text{ \AA}$ 、細孔直徑が $0.8D\sim 1.2D$ にある細孔容積の割合99%、細孔容積 0.95 cc/g 、粒径 $0.2\text{ mm}\sim 0.5\text{ mm}$)を比較例1とし、これを3-アミノプロピルトリエトキシシランとトルエン中で加熱してアミノ基を導入し、次に1規定塩酸中でグルタルアルデヒドと室温で12時間反応させ、次にタウリンと1規定水酸化ナトリウム水溶液中で、室温で12時間反応させて $55.1\text{ }\mu\text{mol/g}$ のスルホン酸基を導入した多孔性ガラスを実施例1として使用した。

平均細孔径が 1060 \AA の多孔性ガラス($D=1060\text{ \AA}$ 、細孔直徑が $0.8D\sim 1.2D$ にある細孔容積の割合81%、細孔容積 0.92 cc/g 、粒径 $0.2\text{ mm}\sim 0.5\text{ mm}$)を比較例2とし、これに実施例1と同様の方法で $34.3\text{ }\mu\text{mol/g}$ のスルホン酸基を導入し

本発明の低密度リガ蛋白質吸着剤は通常カラムに充填して使用される。カラムは吸着剤層の両側に血液回路と容易に接続し得る形状の入口部と出口部を有する本体と、吸着剤層と出入口部との間に、血液等は通過するが吸着剤は通過しない $80\sim 180\text{ ノック}$ の網目を持つフィルターを備えているものが好ましいが、他の形状であつても実質的に同様の機能を持つカラムであれば本目的に使用し得る。カラムの材質はガラス、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリステレン、ポリメチルメタクリレート等が使用できるがオートクレープ滅菌が可能なポリプロピレンやポリカーボネート等が好ましい。フィルターは生物学的に不活性で強度の高いものであれば良いが、特にポリエチレン製のものが好ましい。

本発明の吸着剤を充填したカラムは通常滅菌して使用され、オートクレープ滅菌、 γ 線滅菌が好ましい。

本発明の吸着剤は、全血をそのまま接触させることもできるが、あらかじめ血漿分離装置等で分

たものを実施例2とした。比較例2について、実施例1と同様の方法でアミノ基を導入し、次にシオキサン中で無水コハク酸と室温で6時間反応させてカルボキシル基を導入したものを比較例3として使用した。平均細孔直徑が 1500 \AA の多孔性ガラスに実施例1と同様の方法で $41.7\text{ }\mu\text{mol/g}$ のスルホン酸基を導入したものを実施例3($D=1500\text{ \AA}$ 、細孔直徑が $0.8D\sim 1.2D$ にある細孔容積の割合90%、細孔容積 1.05 cc/g 、粒径 $0.2\text{ mm}\sim 0.5\text{ mm}$)とした。平均細孔直徑が 1400 \AA の多孔性ガラス($D=1400\text{ \AA}$ 、細孔直徑が $0.8D\sim 1.2D$ にある細孔容積の割合88%、細孔容積 0.94 cc/g 、粒径 $0.2\text{ mm}\sim 0.5\text{ mm}$)に実施例1と同様の方法で $26.8\text{ }\mu\text{mol/g}$ のスルホン酸基を導入したものを実施例4とした。また、平均細孔直徑が 560 \AA の多孔性ガラスに実施例1と同様の方法でスルホン酸基を導入したもの($D=560\text{ \AA}$ 、細孔直徑が $0.8D\sim 1.2D$ にある細孔容積の割合91%、細孔容積 0.76 cc/g 、粒径 $0.2\text{ mm}\sim 0.5\text{ mm}$ 、スルホン酸基濃度 $71.5\text{ }\mu\text{mol/g}$)を比較例4として使用した。

実施例1～4と比較例1～4について、各29をポリプロピレン製のカシム（両端に180メッシュのポリエチレン製のフィルター付）に充填し、ウサギ血漿20mlを37℃で3時間循環した。循環前後の総蛋白質濃度をピクレット法で、コレステロール濃度をオルトーフタルアルデヒド法でそれぞれ定量し除去率を計算した。（除去率(%) = (1 - 循環後濃度 / 循環前濃度) × 100）コレステロールは血液中に単独で存在することはほとんど無く、大部分が低密度リボ蛋白質と結合して存在している。従つてコレステロールの除去率と低密度リボ蛋白質の除去率は実質上等しいと考えられるので、コレステロールの濃度を分析した。

表1に示すように実施例の吸着剤による総蛋白質の減少は少なく、コレステロールは70%前後が除去されるが、特に実施例2、3、4においてその選択性が顕著である。一方、スルホン基を有しない比較例1～3では、コレステロール除去率が低かつた。また、平均細孔直径が700Åより小さい比較例4では、コレステロールの除去率は大き

いが、総蛋白質の除去率も大きくなり選択性の低いものであつた。

第 1 表

	平均細孔直径(Å)	総蛋白質除去率(%)	コレステロール除去率(%) (低密度リボ蛋白質)
実施例1	720	11	71
2	1060	0	74
3	1500	4	64
4	1400	5	68
比較例1	720	8	44
2	1060	2	29
3	1500	0	0
4	560	20	75

特許出願人 株式会社 クラレ

代理人 弁理士 本多 勲